

## · 共识与指南 ·

中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和  
综合预防共识意见(一)\*

中华医学会消化病学分会(2011年10月14~15日上海)

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国常见恶性肿瘤。在西方发达国家,CRC发病率居恶性肿瘤的第2~3位。随着国人生活水平的不断提高和饮食习惯的改变,我国CRC发病率亦逐年升高,已跃居第3~5位,特别是大城市的增幅更快。结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)是CRC最主要的癌前疾病<sup>[1-3]</sup>。通常认为结直肠肿瘤主要包括CRC和CRA。

国内外学者和医师十分重视对结直肠肿瘤的筛查,可为结直肠肿瘤的早期诊断提供基础和保证。一般主要依靠粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)、内镜(包括全结肠镜和乙状结肠镜)以及一些影像学 and 实验室检查。随着共聚焦激光显微内镜、窄带成像内镜(narrow band imaging, NBI)、放大内镜和色素内镜等技术的发展,内镜下识别扁平腺瘤的水平不断提高。而内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的开展,亦为结直肠肿瘤的早期治疗带来了极大方便。内镜摘除腺瘤可有效预防CRC发生,但摘除后腺瘤的高再发率,给临床随访工作带来诸多不便,且使预防效果变得不容乐观。由此要求我们分析探讨再发的因素,制订随访方式和相应的间隔期,并探讨应用各种化学预防手段的可行性与具体时机。

目前国际通用的针对结直肠肿瘤的共识包括美国消化病学会和内镜学会(AGA/ASGE)共同制订的指南<sup>[4]</sup>和亚太胃肠病学会共识指南<sup>[5]</sup>,国内尚缺乏涵盖筛查、早期诊治和综合预防等内容的共识意见。为此,由中华医学会消化病学分会肿瘤协作组主办、上海交通大学医学院附属仁济医院消化科暨上海市消化疾病研究所承办的《中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见》研讨会于2011年10月14~15日在上海召开。来自全国各地的消化病学专家对共识意见草案进行了反复讨论

和修改,并以不记名投票形式通过了《中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见》(表决选择:1,完全同意;2,同意,但有一定保留;3,同意,但有较大保留;4,不同意,但有保留;5,完全不同意。如果通过1的人数>2/3,或通过1+2的人数>85%,为通过条款)。全文如下:

## 一、我国结直肠肿瘤的流行病学现状

我国CRC发生率和病死率正在上升。

随着国人饮食结构的改变,CRC新发病例日益增多。资料<sup>[6]</sup>显示2007年全国肿瘤登记地区的CRC发病率(粗率)较2003年升高,男性由25.6/10万升至32.5/10万,女性由22.7/10万升至26.7/10万。CRC死亡率亦明显升高,男性由12.3/10万升至15.6/10万,女性由11.1/10万升至12.7/10万。

CRA发生率或检出率增长迅速。

国际上,不少学者对CRC和CRA的流行病学情况进行了调查。欧洲学者曾以全结肠镜检查917名50~75岁平均风险人群,结果显示CRA、进展性CRA和CRC发生率分别为21.3%、6.7%和1.2%;对183名40~49岁人群的筛查结果分别为9.8%、1.1%和0%<sup>[8]</sup>。对有腹部症状的3121例50~75岁美国患者行全结肠镜检查发现,7.9%的患者存在>1cm的绒毛状CRA,1.6%为伴高级别上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia)的进展性腺瘤(定义详后),1%为侵袭性CRC<sup>[9]</sup>。另一组学者对1256例全结肠镜检查无息肉者随访5.3年,16%出现CRA,1.3%出现进展性CRA,但未发现CRC<sup>[10]</sup>。国内多中心回顾性研究<sup>[11]</sup>证实,20年来我国城市居民因腹部症状行全结肠镜检查者(共157943名,1991~2000年:26026名;2001~2010年:131917名)中,进展性腺瘤的检出率明显上升,较前增长了1.88倍;同期CRC检出率虽有所增长,但仅较前增长了66%。研究<sup>[11,12]</sup>报道,>50岁者的腺瘤发生率明显增加。

进展性腺瘤即高危腺瘤(advanced adenoma)的危险性较高。具备以下二项之一者即为进展性腺

瘤<sup>[8]</sup>:①息肉或病变直径 $\geq 10$  mm;②绒毛状腺瘤或混合性腺瘤中绒毛样结构 $>25\%$ ;③伴高级别上皮内瘤变者。

## 二、结直肠肿瘤的病理学问题

CRC 是发生于黏膜上皮的恶性肿瘤,包括原位癌、浸润癌和转移癌。

原位癌包括上皮内癌和黏膜内癌,浸润癌系指穿透黏膜肌层且浸润至黏膜下层及其以下的上皮性肿瘤。

根据最新的世界卫生组织(WHO)定义,CRC 是指穿透黏膜肌层且浸润至黏膜下层及其以下的结直肠上皮性肿瘤。该定义强调了 CRC 诊断须有解剖学证据。尽管在形态学上已确定为恶性,但如尚未突破黏膜肌层则不能采用“癌”或应避免使用诸如“癌”一类的术语<sup>[9]</sup>。鉴于目前我国临床工作中仍沿用原位癌等概念,故建议暂不使用 WHO 的最新概念,但需逐渐过渡。

CRC 分为 5 个组织学亚型,即腺癌、腺鳞癌、梭形细胞癌、鳞状细胞癌和未分化癌,对黏膜活检标本而言,主要是判断良恶性病变。

腺癌包括筛状粉刺型腺癌、髓样癌、微乳头癌、黏液腺癌、锯齿状腺癌和印戒细胞癌 6 种亚型。其他类型癌包括富含 Paneth 细胞的乳头状腺癌、绒癌和透明细胞癌等,均十分罕见<sup>[13,14]</sup>。在观察组织病理学方面,应注意侵袭与转移迹象,即血管、淋巴管和神经侵犯以及环周切缘情况。“肿瘤芽”的出现与侵袭性有关,应予以描述<sup>[15-18]</sup>。检出淋巴结一般不能少于 12 枚<sup>[18,19]</sup>。

需结合形态学和分子学特征确定 CRC 的组织学分级,一般分为 3 个级别。

既往分类中将未分化癌划分为第 4 级,是指肿瘤具有上皮样形态特征但无明显腺管形成、黏液产生或鳞状分化、神经内分泌分化和肉瘤样分化,其中部分属高频微卫星不稳定(MSI-H),生物学行为上属于低级别<sup>[13]</sup>(见附件 1)。

有条件的单位,可考虑将肿瘤增殖相关指标或蛋白分析和微卫星不稳定(MSI)筛选列入备选检查。

前者包括 Ki-67、p53、p21<sup>ras</sup>、表皮生长因子受体(EGFR)、BRAF 和 PTEN,后者包括 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 免疫组化检测。在 CRC 靶向治疗中,应用 EGFR 单克隆抗体类药物须检测是否存在 K-ras 突变<sup>[13,19]</sup>。

建议应用美国癌症联合委员会(AJCC)/国际

抗癌联盟(UICC)CRC TNM 分期系统(2009 年第 7 版)对 CRC 行病理学分期(见附件 2)。

原发肿瘤(T) T<sub>x</sub>,原发肿瘤无法评价;T<sub>0</sub>,无原发肿瘤证据;T<sub>is</sub>,原位癌,即肿瘤局限于上皮内或侵犯黏膜固有层;T<sub>1</sub>,肿瘤侵犯黏膜下层;T<sub>2</sub>,肿瘤侵犯固有肌层;T<sub>3</sub>,肿瘤穿透固有肌层到达浆膜下层,或侵犯无腹膜覆盖的结直肠旁组织;T<sub>4</sub>,肿瘤穿透腹膜脏层,或直接侵犯或黏连于其他脏器或结构,其中 T<sub>4a</sub>指肿瘤穿透腹膜脏层,T<sub>4b</sub>指肿瘤直接侵犯或黏连于其他脏器或结构。

区域淋巴结(N) N<sub>x</sub>,区域淋巴结无法评价;N<sub>0</sub>,无区域淋巴结转移;N<sub>1</sub>,1-3 枚区域淋巴结转移,其中 N<sub>1a</sub>为 1 枚区域淋巴结转移,N<sub>1b</sub>为 2-3 枚区域淋巴结转移,N<sub>1c</sub>为浆膜下、肠系膜、结肠/直肠周围或周围软组织内有肿瘤卫星结节,无区域淋巴结转移;N<sub>2</sub>为 4 枚以上区域淋巴结转移,其中 N<sub>2a</sub>为 4-6 枚淋巴结转移,N<sub>2b</sub>为 7 枚及以上淋巴结转移。

远处转移(M) M<sub>0</sub>,无远处转移;M<sub>1</sub>,有远处转移,其中 M<sub>1a</sub>为远处转移局限于 1 个脏器,M<sub>1b</sub>为远处转移至 1 个以上脏器/部位或腹膜。

结直肠息肉分为肿瘤性和非肿瘤性息肉,前者为腺瘤,属上皮内瘤变范畴。

非肿瘤性息肉包括增生性息肉、错构瘤性息肉(如幼年性息肉和黑色斑痣-胃肠多发息肉综合征即 Peutz-Jeghers 综合征等)、炎性息肉、淋巴性息肉和黏膜脱垂性息肉(肛管)等。

腺瘤包括早期腺瘤(畸形隐窝灶)、传统腺瘤(管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤)、锯齿状腺瘤(传统锯齿状腺瘤、广基锯齿状腺瘤/息肉、混合性增生性息肉/锯齿状腺瘤)和杵状-微腺管腺瘤等。

通常认为肠道息肉数目达 100 个以上者为肠道息肉病<sup>[20,21]</sup>,包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)、锯齿状息肉病、Peutz-Jeghers 综合征、幼年性息肉病综合征、Cowden 综合征、Cronkhitte-Canada 综合征、炎性息肉病、淋巴性息肉病等。

上皮内瘤变是一种以形态学改变为特征的上皮性病变,包括组织结构和细胞形态学改变,伴细胞增殖动力学和分化异常。

该术语于 2000 版 WHO 文件记载并引入结直肠,用于描述结直肠癌浸润前的病变。该病变有基因克隆性改变,有进展为浸润性病变的倾向<sup>[13,22]</sup>。本质上,上皮内瘤变与之前所称的异型增生(dysplasia)

应为同义,可根据程度不同分为低级别和高级别上皮内瘤变。

低级别上皮内瘤变与 I~II 级上皮异型增生相对应。高级别上皮内瘤变是组织结构和细胞形态学具有恶性特征的黏膜病变,但无任何间质浸润证据,包括重度(III级)异型增生和原位癌。应用上皮内瘤变概念的前提是标本切除完整,且能明确浸润深度。不能将高级别上皮内瘤变作为诊断失误的托词,应尽量明确诊断。

### 三、结直肠肿瘤的筛查

#### 1. 筛查对象策略与方法

我国结直肠肿瘤的筛查目标人群建议为 50~74 岁人群。

我国结直肠肿瘤的发病率从 50 岁开始明显上升,75~80 岁到达高峰,然后缓慢下降。国外研究<sup>[20]</sup>建议不必将 76~85 岁高龄人口作为 CRC 筛查的目标人群。结合国内情况,将人群筛查最高年龄定为 74 岁。我国人口众多,且 CRC 发病率正在上升,宜采取初筛发现高危人群,继而行全结肠镜检查的筛查方法。

我国人口基数庞大,如采用适龄人群全结肠镜直接检查的方法,可致结肠镜应检人群庞大,无法适应当前的医疗状况。将筛查分成初筛确定高危人群,随后对高危人群行全结肠镜诊断性筛查的方法,可节约大量人力、物力。

筛查方法应包括 FOBT、基于高危因素的问卷调查、全结肠镜或乙状结肠镜检查等。

FOBT 是目前应用最广泛的筛查方法之一,诊断敏感性为 35.6%~79.4%<sup>[21,22]</sup>。常用检测试剂有愈创木酯法检测试剂、联苯胺显色试剂、金标法免疫试剂、定量抗体免疫试剂等。免疫法粪便隐血试剂优于一般化学法粪便隐血试剂<sup>[23]</sup>,建议至少检测 2 次。提倡应用“序贯法粪便隐血初筛方案”(见附件 3)。

高危因素问卷调查是一种简单而经济的筛查方法(见附件 4)。基于流行病学病例对照研究<sup>[24]</sup>的 CRC 高危因素调查可发现较多结直肠癌前病变。

直肠指检可发现下段直肠肿瘤,未行结肠镜检查的高危人群,建议予直肠指检。目前,全结肠镜是 CRC 筛查的必需方法,有条件的地区应采用此筛查手段。内镜技术的应用、检查者个人技能、检查时间等均可影响肿瘤检出率<sup>[25]</sup>。

乙状结肠镜只能检查结肠脾曲远端的肠道,但即使单独使用乙状结肠镜亦能降低人群的 CRC 总

体死亡率<sup>[26]</sup>。因此不具备全结肠镜检查条件的地区,可考虑行乙状结肠镜检查。

如对人群行持续性干预,筛查周期建议为 3 年。

采取初筛后行结肠镜检查的筛查方案行人群结直肠肿瘤筛查的地区,与非筛查对照区相比,其人群累积死亡率从第 3 年开始下降,第 4 年下降至最低点,随后逐渐上升至与对照区无明显差异。因此欲使筛查区的 CRC 死亡率持续降低,3 年筛查间隔较为合适<sup>[26]</sup>。

粪便 DNA 检测、CT 模拟全结肠镜检查等仅作为研究或试验使用,暂不建议用于人群筛查。

粪便 DNA 检测是指通过检查粪便样本的 DNA 突变和(或)甲基化,从而提示 CRC 诊断的方法。CT 模拟全结肠镜是指在清洁肠道后,通过腹部高精度 CT 检查行结直肠数字三维模拟成像,从而诊断肠道肿瘤的方法。上述方法操作相对复杂、检查费用昂贵,且存在假阳性、放射线危害等诸多问题,因此目前暂不建议用于人群 CRC 筛查<sup>[26]</sup>,但可能有助于早期诊断。

目前 CRC 早诊早治项目中使用的初筛后行全结肠镜检查的筛查方案可作为结直肠肿瘤筛查的参考方案。

初筛后行全结肠镜检查筛查方案的目标人群为 50~74 岁人群,对目标人群行高危因素问卷(见附件 4)<sup>[21,22]</sup>调查和 2 次免疫法 FOBT 检查。符合下列任一项者,即为 CRC 高危人群:①FOBT 阳性;②一级亲属有 CRC 史;③本人有肠道腺瘤史;④本人有癌病史;⑤符合下列 6 项中任意 2 项者:慢性腹泻、慢性便秘、黏液血便、慢性阑尾炎或阑尾切除术、慢性胆囊炎或胆囊切除术、长期精神压抑。

对 CRC 高危人群应予全结肠镜检查,检查发现的所有息肉样病变应取活检行病理诊断。诊断为腺瘤、CRC、伴高级别上皮内瘤变的其他病变患者,应及时治疗。

#### 2. 伺机性筛查

伺机性筛查(opportunistic screening)<sup>[27]</sup>也称机会性筛查或个体筛查(individual screening)、个案筛查(case-finding),可以是受检者主动就医,也可以是医师根据受检者的危险水平决定筛查方式和策略。

伺机性筛查是一种基于临床的筛查,通过医院、社区门诊和乡镇卫生院对就诊和体检人群行个体筛查,即对主动体检的健康个体,因其他疾病就诊但有 CRC 高危因素的个体、无结直肠肿瘤症状的门诊患

者,根据个体情况选择筛查方式(直接行全结肠镜检查或 FOBT 初筛,阳性者再行全结肠镜检查)。这种筛查针对的是个体,目的在于早期检出结肠直肠肿瘤(包括部分癌前病变),以提高疗效;缺点是无法判断是否可降低某一人群或地区的 CRC 发病率。

人群筛查(mass screening)也称自然人群筛查(natural population screening)或无症状人群筛查(asymptomatic population screening),是通过标准化方法、以人群为基础的筛查。多数由国家相关部门或组织出面,以各种手段促使符合筛查条件的全部人群(或社区、单位),在某一规定的较短时间内参与筛查。这种筛查的目的是检出早期癌,以提高疗效;更重要的是通过筛查发现癌前疾病,经适当干预,降低人群发病率,起到预防 CRC 的作用。

结直肠肿瘤伺机性筛查可改善患者预后,提高生活质量,同时减轻我国庞大的医疗负担,是适合我国现行医疗制度和国情的筛查模式<sup>[34,35]</sup>。

我国人口基数大,即使是采用费用最低的 FOBT,仅筛查 60 岁以上人群,粗略估计每年全国性 CRC 筛查需 180.81 亿元。首先,根据中国癌症基金会制定的“中国主要癌症的筛查及早诊早治指南”要求,40 岁以上人群须行 CRC 筛查,其经费将是一个天文数字,显然无法为当前的国家财政和医疗保险所承受。其次,国内自然人群的 CRC 筛查研究是临床医务人员的兼职工作,而全国性人群筛查则需大量专职医务人员和专业医疗设施,目前的国家卫生资源、人力资源状况无法满足这种需求。

“伺机性筛查”作为一种基于临床的结直肠肿瘤筛查模式,是在医院、社区门诊、体检中心面向就诊者和体检个体开展的“个体筛查”,简便、实用、可操作性强,无需特殊经费支持和额外的工作人员,且患者依从性较好,因此可行性较高<sup>[35-40]</sup>。

循证医学研究已证实 FOBT 可作为结直肠肿瘤的初筛方法,全结肠镜检查是精查手段。

我国自上世纪 70 年代起开展 CRC 筛查和早诊研究工作。李世荣等于 1988 年设计了“序贯法粪隐血初筛方案”,并多次行大规模人群筛查论证<sup>[41-43]</sup>。郑树等<sup>[47-49]</sup>对 CRC 高发现场浙江省嘉善、海宁等地区的调查研究明确了我国 CRC 的高危因素,并在此基础上建立了“CRC 筛查高危因素量化问卷”(见附件 4)。

结直肠肿瘤伺机性筛查的实施要点:①社区、

医院门诊和健康体检中心均可实施初筛;②筛查方式和策略因人而异;③分为初筛和精查两个步骤。

初筛方法:①FOBT(免疫法);②问卷调查(见附件 4)。初筛对象:门诊就医和健康体检者。精查方法:全结肠镜检查。精查对象:①FOBT 阳性者;②问卷调查判定为高危个体者。

筛查对象按罹患 CRC 的危险性分成一般个体和高危个体,分别采用不同的策略进行筛查。所有精查对象登记建档、根据后续具体条款定期随访(见附件 5)。

①一般个体:门诊和健康体检者常规行 FOBT(免疫法或化学法),阳性者建议行结肠镜精查。②高危个体:作为重点筛查对象,不必拘泥于 FOBT(免疫法或化学法)结果,建议行全结肠镜检查;必要时可行肿瘤标记物检测和(或)遗传学检查。

有以下 6 项之一者可作为伺机性筛查高危个体:①有消化道症状,如便血、黏液便和腹痛者;不明原因的贫血或体质量下降;②有 CRC 病史者;③有结直肠癌前疾病者如结直肠腺瘤、溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩病(CD)、血吸虫病等;④直系亲属有 CRC 史;⑤直系亲属有结直肠息肉史;⑥有盆腔放疗史者。

### 3. 家族性结直肠肿瘤的筛查与监测

遗传性非息肉病性结直肠癌(HNPCC)的筛查策略:筛查对象为符合 HNPCC 诊断标准的患者和家族中有 HNPCC 患者的人群。参照家族中致病性突变基因情况进行筛查。

3.1 检测发现致病性突变基因的家庭:筛查对象行该基因突变分析,对致病性突变基因携带者或未行基因突变分析者,从 20~25 岁开始或从比家族中最小发病年龄早 10 年开始(取较早的时间点),每 1~2 年行 1 次全结肠镜检查,35 岁以后每年行 1 次全结肠镜检查<sup>[50,51]</sup>。对非突变基因携带者,参照 CRC 平均风险人群进行筛查。

3.2 致病性突变基因未明确的家庭:筛检对象行免疫组化染色和 MSI 检测。①若以上 2 项均阴性,根据个体情况和家族风险评估进行筛查;②若至少一项阳性,即免疫组化染色相关蛋白表达缺失和(或)MSI-H,则行 MLH1 和 MSH2 基因突变分析,亦可追加 MSH6 和 PMS2 基因突变分析。

结直肠腺瘤性息肉病(APC)基因相关性息肉病(包括经典的 FAP、轻型 FAP、Gardner 综合征和 Turcot 综合征等)的筛查,应确诊先证者(首位被发

现者)、行前瞻性筛查。

(1)确诊先证者:①如果患者符合FAP诊断标准或怀疑为APC基因相关性息肉病,应行APC基因测序分析和多重探针连接依赖式扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)分析;②如未发现APC基因突变,可行MYH基因分子遗传学检测。

(2)前瞻性筛查:无症状家族成员存在一定风险,应尽早确认是否携带家族性突变基因。如家族中有确诊患者,但本人经分子遗传学检测未发现可遗传的致病性APC基因突变,则按CRC平均风险人群从50岁开始进行筛查。如APC基因突变为阴性,但家族中又有1名以上非同代亲属患者,应考虑行连锁分析,并根据个体情况和家族性风险,参考第(3)项监测方法进行筛查。

(3)APC基因相关性息肉病患者、无症状致病性APC突变基因携带者、未行分子遗传学检测的家族成员监测方法:①从10~12岁开始,每1~2年行1次乙状结肠镜或全结肠镜检查;一旦发现息肉,则每年行1次全结肠镜检查,直至行结肠切除术。②25岁以后或结肠切除术前行上消化道内镜检查,每1~3年复查1次;③发现十二指肠腺瘤或行结肠切除术前,每1~3年行1次小肠检查(内镜或影像学检查)。

**Peutz-Jeghers 综合征的筛查, 包括确诊先证者、前瞻性筛查。**

(1)确诊先证者:建议所有Peutz-Jeghers综合征息肉携带者或典型口腔黏膜色素沉着者都行分子遗传学检测<sup>[53]</sup>。

(2)前瞻性筛查:对有家族史的无症状成人,需行分子遗传学检测。

(3)监测方法:①胃:上消化道内镜检查,从8岁开始,每2~3年1次;②小肠:内镜或影像学检查,从8岁开始,每2~3年1次;③结肠:全结肠镜检查,从18岁开始,每2~3年1次。

幼年性息肉病综合征的监测,需针对不同部位进行<sup>[53]</sup>。

①结肠:结肠镜检查,15岁以前开始,如发现息肉,每年1次;如未发现息肉,则每2~3年1次。②胃:上消化道内镜检查,15岁以前开始,如发现息肉,每年1次;如未发现息肉,则每2~3年1次。

CRC或结肠直肠腺瘤患者家族中还有其他亲属(1个以上一级亲属,或2个以上二级亲属)患有

CRC或相关肿瘤,但不符合目前已定义的任何遗传性CRC临床诊断标准,则称为“其他家族性CRC”,应根据患病年龄决定筛查方式<sup>[54]</sup>。

(1)一级亲属罹患CRC时年龄为50~60岁:从40岁开始行结肠镜检查,每3年1次。

(2)1名一级亲属罹患CRC时年龄<50岁,或2名以上一级亲属罹患CRC:无论年龄,从40岁或低于年龄最小患者10岁开始行结肠镜检查,根据家族史情况,每3~5年1次。

(3)1名一级亲属罹患CRC时年龄≥60岁,或2名以上二级亲属罹患CRC:无论年龄,从50岁开始行结肠镜检查,每5年1次。

#### 4. 炎症性肠病(IBD)相关肿瘤的筛查

IBD是CRC发生的高危因素,其中UC癌变的高危因素主要包括全结肠病变和病程超过10年。对此类患者更应重视全结肠镜筛查。

全结肠病变和长期反复炎症是UC癌变的主要高危因素。一般单纯直肠型和左半结肠型UC的癌变率较低。研究<sup>[55]</sup>发现UC病程10年以上的癌变率为2%,20年以上为8%、30年以上达18%;病程10年以下的癌变率很低。其他高危因素包括合并硬化性胆管炎、年轻时发病、肿瘤家族史等<sup>[55,56]</sup>。

一般全结肠型患者在起病10年后、左半结肠型患者在起病15~20年后,更应重视全结肠镜筛查<sup>[57-59]</sup>。世界最大规模的筛查研究<sup>[60]</sup>表明,平均5年的受益率达73%,而非筛查组仅为36%。说明针对性筛查有助于降低癌变风险。尽管如此,针对UC癌变的筛查方案尚未广泛开展,有待患者和医师进一步认识筛查的必要性<sup>[61]</sup>。

根据UC癌变的不同危险度分级,决定全结肠镜筛查的不同间隔时间。

参照欧洲的2011年指南<sup>[7]</sup>,UC相关性CRC的发生分为3个危险度:①低危险度:指全结肠病变但病变趋于稳定或左半结肠病变;②中危险度:指全结肠病变,内镜下明确为轻度活动性炎症改变,炎症后息肉形成,一级亲属中50岁或之后有CRC病史;③高危险度:指全结肠病变,内镜下明确为中重度活动性炎症改变,伴原发性硬化性胆管炎病史,既往5年内有结肠狭窄或任何程度的上皮内瘤变(异型增生),一级亲属中50岁之前有CRC病史。全结肠镜筛查的间隔时间按危险度不同而不同,低危险度人群每5年、中危险度人群每3年、高危险度人群每年行全结肠镜检查。如全结肠镜检查

未达盲肠,建议重复检查。

UC 患者全结肠镜筛查的主要目的是尽早发现黏膜上皮内瘤变(异型增生)及其相关病灶。为此,必要时可多段多点取活检以提高检出率,或可借助于染色内镜和放大内镜技术。

UC 肠黏膜异型增生常为多灶性,大体分为平坦型病变和增生性息肉样病变,后者主要包括异型增生相关性病灶或隆起(dysplasia-associated lesion or mass, DALM)和腺瘤样病灶或隆起(adenoma-like lesion or mass);组织学上可以是:①腺瘤性病变;②锯齿状病变;或③绒毛高黏液分泌病变。晚期可有狭窄样病变<sup>[6]</sup>。其中内镜较难发现平坦型病变。

CD 的癌变率接近 UC,包括 CRC 和小肠肿瘤;长期活动性病程是癌变发生的高危因素。累及结直肠的 CD 癌变筛查方案与 UC 相似。

UC 和 CD 均可致 CRC,两者的癌变率相似。但亦有报道<sup>[6]</sup>CD 癌变率较低。国内尚无 CD 癌变的单中心研究。CD 累及结直肠可致 CRC,其亦是小肠肿瘤发生的高危因素。累及结直肠的 CD 癌变筛查方案与 UC 相似(见以上相应条款)<sup>[6]</sup>。

附件 1 CRC 组织学分级标准

标准	分化程度	数值分级	描述分级
管状结构 >95%;	高分化	I 级	低级别
管状结构 50%~95%;	中分化	II 级	低级别
管状结构 0%~49%;	低分化	III 级	高级别
MSI-H	不定	不定	低级别

附件 2 CRC 临床分期

期别	T	N	M
0	Tis	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II A	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II B	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II C	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	任何 T	N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
III A	T <sub>1-2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
III B	T <sub>3-4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3-3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4-2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
III C	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3-4</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>1-2</sub>	M <sub>0</sub>
IV A	任何 T	任何 N	M <sub>1a</sub>
IV B	任何 T	任何 N	M <sub>1b</sub>

早期 CRC 是指原发灶限于黏膜层和黏膜下层者。其中限于黏膜层者为黏膜内癌(包括原位癌),限于黏膜下层但未侵及肌层者为黏膜下层癌。原位癌系指上皮内癌和黏膜内癌。因此 TNM 分级中的

Tis(原位癌)和 T<sub>1</sub>(黏膜下层癌)均属于早期 CRC。

附件 3 关于序贯 FOBT

所谓序贯 FOBT,即在化学法基础上加做免疫法 FOBT。作为 CRC 初筛手段,化学法和免疫法均可用于 CRC 筛查(目前绝大多数基层医院仍采用化学法 FOBT),建议对无症状人群筛查应用序贯 FOBT,理由如下:

1. 并非 FOBT 试剂越敏感越好,依据如下:

①健康个体和 CRC 患者粪便隐血量:一项同位素标记红细胞研究结果显示,健康个体每天有(0.5±0.4) ml 血液进入粪便(根据如下表格计算),即每天粪便中含 Hb 60 mg; 60 mg/150 g 粪便=0.4 mg/g 粪便=400 μg/g 粪便,即健康个体平均每天粪便中的 Hb 含量为 400 μg/g。因此选择此数值作为 FOBT 阳性阈值可检出绝大部分 CRC 和少数健康个体。

Hb	每天排便量	平均进入粪便的 Hb 量(ml)
120 g/L(120 mg/ml)	100~200 g(150 g)	0.5 ml(60 mg)

②2001 年北京 15 家医院联合应用市售隐血试剂盒行 CRC 普查,实际普查人数为 19 852 名,阳性 1113 名,阳性率为 5.6%。501 名接受结肠镜检查者中,14 例发现 CRC,即 487 例(97.2%)为假阳性。假阳性患者中,376 例为其他肠道疾病,111 例(22.8%)为健康个体,此部分健康个体不应行结肠镜检查。可见 FOBT 的敏感性不可过高。

2. 目前使用的免疫法 FOBT 的阳性阈值为 0.1~50 μg,化学法为 50~200 μg,因此化学法初筛可完全达到 CRC 的筛查要求。加之化学法的价格仅为免疫法的 1/4~1/10。因此在行较大人群筛查时,采用化学法可明显节约费用。但由于化学法受食物和上消化道出血的影响,对 CRC 筛查而言,其假阳性率过高(国人不控制饮食的化学法阳性率高达 35.36%,国外仅 2%~4%),使后续结肠镜检查量过大,致普查费用和结肠镜检查风险较高。对结肠病变而言,免疫法虽然价格较高,但特异性强,因此在化学法阳性的基础上,加做免疫法(大部分化学法阴性者不做),可降低化学法的假阳性率,且结肠出血病变的漏诊较少。

3. 操作方法:采便瓶分为两部分,上端为带有采便棒的粪便容器,下端为另一容器。实验室接收到送来的标本后,分别将粪便放入两个瓶中备查。绝大多数受检者的化学法 FOBT 为阴性,则丢弃另一容器。若化学法阳性,再行免疫法 FOBT(仅 5%的筛查者需要做)。

## 附件4 CRC 筛查高危因素量化问卷

ID 编号: \_\_\_\_\_

判定结果: ①高危; ②一般

调查对象姓名	性 别	①男②女	年龄	
住 址	街道(乡镇)	社区(村)	邮编	
	幢(组)	单元	室	家庭电话
出生日期	年	月	日	单位电话
身份证号码				手机号
婚姻状况	①已婚 ②未婚 ③离婚 ④丧偶 ⑤未说明的婚姻状况(打“√”,下同)			
文化程度	①文盲 ②小学 ③中专、中学 ④大学、大专 ⑤研究生			
职 业	①农民 ②工人 ③个体户 ④各类专业技术人员 ⑤其他			

说明:请在下述相应栏目中打“√”或填写内容

一、本人有无慢性腹泻史 ①有 ②无

二、本人有无慢性便秘史 ①有 ②无

三、本人有无黏液和(或)血便史 ①有 ②无

四、本人有无慢性阑尾炎或阑尾切除术  
①有 ②无五、本人有无慢性胆囊炎或胆囊切除术  
①有 ②无六、近20年来本人有无不良生活事件史  
①有 ②无

如有,请打“√”;①离婚 ②配偶死亡 ③一级亲属死亡 ④子女下岗 ⑤其他

七、本人有无癌瘤史 ①有 ②无 ③如有,请具体描述  
什么癌: \_\_\_\_\_ 发病时几岁: \_\_\_\_\_ 诊断医院: \_\_\_\_\_

八、本人有无肠息肉史 ①有 ②无

九、一级亲属(父、母、兄弟姐妹、子女)肠癌史  
①有 ②无 ③不详

谁: \_\_\_\_\_ 发病时几岁: \_\_\_\_\_ 在世与否: \_\_\_\_\_

谁: \_\_\_\_\_ 发病时几岁: \_\_\_\_\_ 在世与否: \_\_\_\_\_

谁: \_\_\_\_\_ 发病时几岁: \_\_\_\_\_ 在世与否: \_\_\_\_\_

十、吸烟史 连续吸烟的时间: \_\_\_\_\_ 每天吸烟量: \_\_\_\_\_

十一、你认为重要的其他疾病

调查员签名: \_\_\_\_\_

调查日期 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

十二、粪便隐血检查 第一次 FOBT ①+② - 第二次 FOBT ①+② -

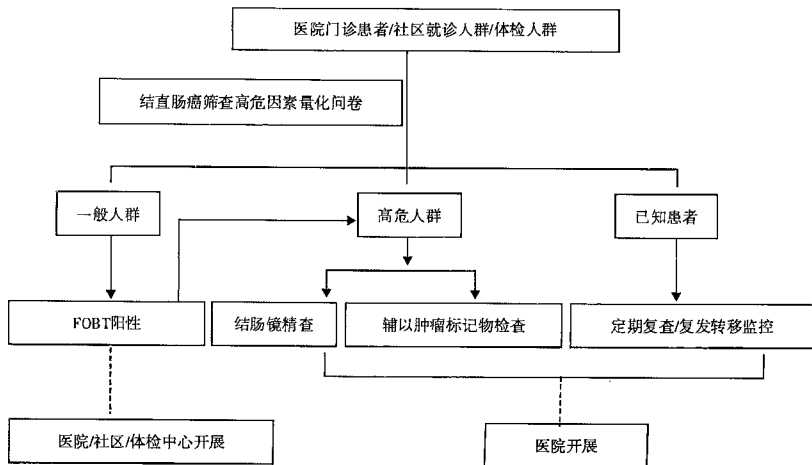
调查员签名: \_\_\_\_\_

调查日期 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

备注:

- 慢性腹泻指近2年来腹泻累计持续超过3个月,每次发作持续时间1周以上。
- 慢性便秘指近2年来每年便秘2个月以上。
- 不良生活事件史须发生在近20年内,并在事件发生后对调查对象造成较大精神创伤或痛苦。

附件5 伺机性筛查流程图



参考文献

- 1 Cotton S, Sharp L, Little J. The adenoma-carcinoma sequence and prospects for the prevention of colorectal neoplasia. *Crit Rev Oncogn*, 1996, 7 (5-6): 293-342.
- 2 Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*, 2000, 343 (3): 162-168.
- 3 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 1993, 329 (27): 1977-1981.
- 4 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*, 2008, 134 (5): 1570-1595.
- 5 Sung JJ, Lau JY, Young GP, et al; Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer. Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. *Cut*,

- 2008, 57 (8): 1166-1176.
- 6 Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, et al; Asia-Pacific Working Group on Colorectal Cancer. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Cut*, 2011, 60 (9): 1236-1241.
- 7 赵平, 陈万青主编. 2010 中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2011.
- 8 Strul H, Kariv R, Leshno M, et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (2): 255-262.
- 9 Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, et al; VA Cooperative Study Group 380. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA*, 2003, 290 (22): 2959-2967.
- 10 Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med*, 2008, 359 (12): 1218-1224.
- 11 Chen HM, Weng YR, Jiang B, et al. Epidemiological study of colorectal adenoma and cancer in symptomatic patients in China between 1990 and 2009. *J Dig Dis*, 2011, 12 (5): 371-378.
- 12 Rundle AC, Leibold B, Vogel R, et al. Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50



- to 59 years. *Gastroenterology*, 2008, 134 (5): 1311-1315.
- 13 Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B, et al. Tumors of the colon and rectum: Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. 3rd ed. Lyon: IARC Press, 2000. 105-119.
  - 14 Odze RD, Krieken JH, Riddell RH, et al. Premalignant lesions of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al eds. *WHO Classification of Tumors of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010. 132-146.
  - 15 Xu F, Xu J, Lou Z, et al. Micropapillary component in colorectal carcinoma is associated with lymph node metastasis in T1 and T2 Stages and decreased survival time in TNM stages I and II. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33 (9): 1287-1292.
  - 16 Ogawa T, Yoshida T, Tsuruta T, et al. Tumor budding is predictive of lymphatic involvement and lymph node metastases in submucosal invasive colorectal adenocarcinomas and in non-polypoid compared with polypoid growths. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44 (5): 605-614.
  - 17 Tanaka M, Hashiguchi Y, Ueno H, et al. Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T3 colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46 (8): 1054-1059.
  - 18 徐芳英, 董健康, 朱益民, 等. 结直肠癌独立预后因素: TNM分期、肿瘤芽、神经周围侵犯、瘤旁淋巴细胞浸润和尿糖. *中华流行病学杂志*, 2005, 26 (5): 366-369.
  - 19 万德森主编. *NCCN肿瘤学临床实践指南(结直肠癌)*. 2009.
  - 20 *Differential Diagnosis of Polyps and Polyposis*. In: Morson BC, Dawson IMP eds. *Gastrointestinal Pathology*. 2nd ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1979. 607-609, 637-638.
  - 21 Talbot IC, Burt R, Jarvinen H, et al. Familial Adenomatous Polyposis. In: *The International Agency for Research on Cancer*. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: WHO Press, 2010. 120.
  - 22 来茂德, 滕晓东, 徐芳英. 胃肠道病理研究的一些共识和争议. *中华病理学杂志*, 2011, 40 (5): 289-292.
  - 23 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2008, 149 (9): 627-637.
  - 24 Lieberman DA, Weiss DG; Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*, 2001, 345 (8): 555-560.
  - 25 Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*, 1996, 334 (3): 155-159.
  - 26 Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99 (19): 1462-1470.
  - 27 Meng W, Cai SR, Zhou L, et al. Performance value of high risk factors in colorectal cancer screening in China. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (48): 6111-6116.
  - 28 张亚历, 周殿元. 肠镜检查在早期大肠癌诊断中的重要作用. *世界华人消化杂志*, 2003, 11 (5): 640-642.
  - 29 Hilsden R, Rostom A. Colorectal cancer screening using flexible sigmoidoscopy: United Kingdom study demonstrates significant incidence and mortality benefit. *Can J Gastroenterol*, 2010, 24 (8): 479-480.
  - 30 Zheng S, Liu XY, Ding KF, et al. Reduction of the incidence and mortality of rectal cancer by polypectomy: a prospective cohort study in Haining County. *World J Gastroenterol*, 2002, 8 (3): 488-492.
  - 31 陈坤, 俞维萍, 马新源, 等. 结直肠癌个体危险度及人群筛检数量化评价的研究. *肿瘤*, 2005, 25 (1): 66-70.
  - 32 陈坤, 焦登鳌, 余海, 等. 人群大肠癌筛检数量化方法的应用研究. *中华肿瘤杂志*, 1993, 15 (1): 37-40.
  - 33 Harnett SJ, Wong SK, Lackey CW. Opportunistic CP-based bowel cancer screening. *Med J Aust*, 2003, 178 (2): 92-93.
  - 34 中国国家卫生部. 2006年中国卫生统计提要. 2007.
  - 35 马新源, 李其龙, 马万里. 大肠癌筛查的成本测算及成本控制. *中国肿瘤*, 2011, 20 (6): 422-424.
  - 36 韩英, 武子涛, 李世荣. 应倡导大肠肿瘤的“伺机性筛查”. *中华内科杂志*, 2008, 47 (9): 725-726.
  - 37 韩英, 武子涛, 李世荣, 等. 伺机性筛查 2 756 例大肠肿瘤结果分析. *中国误诊学杂志*, 2008, 8 (9): 2130.
  - 38 韩英, 武子涛, 盛剑秋, 等. 大肠肿瘤伺机性筛查的临床应用探讨. *中华内科杂志*, 2010, 49 (7): 618-619.
  - 39 Chu E. Colorectal cancer screening and early detection. *Clin Colorectal Cancer*, 2010, 9 (2): 75-76.
  - 40 李世荣. 现阶段我国大肠癌筛查策略的思考. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008, 17 (4): 261-262.
  - 41 Hobbs FD, Cherry RC, Fielding JW, et al. Acceptability of opportunistic screening for occult gastrointestinal blood

- loss. *BMJ*, 1992, 304 (6825): 483-486.
- 42 Yeoh KG, Chew L, Wang SC. Cancer screening in Singapore, with particular reference to breast, cervical and colorectal cancer screening. *J Med Screen*, 2006, 13 Suppl 1: S14-S19.
- 43 武子涛, 王志红, 李世荣. 再论序贯法粪隐血试验初筛大肠肿瘤的价值. *实用肿瘤杂志*, 1995, 10 (4): 223-224.
- 44 李世荣. 华北部分地区大肠癌抽样普查分析. *解放军医学杂志*, 1990, 15 (1): 30-32.
- 45 李世荣, 田素丽, 武子涛, 等. 序贯粪隐血试验在自然人群连续性大肠癌普查中的应用. *世界华人消化杂志*, 2004, 12 (1): 137-139.
- 46 金鹏, 盛剑秋, 武子涛, 等. 自然人群序贯粪隐血试验连续性结肠癌普查的队列研究: 19 年结果分析. *胃肠病学*, 2008, 13 (1): 4-8.
- 47 郑树, 张苏展, 蔡晋荣, 等. 大肠癌筛查方案及其实践. *中国肿瘤*, 2009, 18 (9): 700-704.
- 48 郑树, 杨工, 余海, 等. 早期大肠癌筛查暨人群无症状结肠癌筛检方案的重复验证. *医学研究通讯*, 1992, 21 (4): 30-31.
- 49 郑树. 大肠癌高发发现场病因、筛查方法及早诊早治研究. *中国肿瘤*, 1996, 5 (5): 18-19.
- 50 Engel C, Rahner N, Schulmann K, et al; German HNPCC Consortium. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8 (2): 174-182.
- 51 Capelle LC, Van Grieken NC, Lingsma HF, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*, 2010, 138 (2): 487-492.
- 52 Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology*, 2005, 128 (6): 1696-1716.
- 53 NCCN Guidelines™ Version 2. 2011 Panel Members, Juvenile Polyposis Syndrome. NCCN Guidelines Version 2. 2011: Colorectal Cancer Screening. NCCN, 2011. 46.
- 54 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 2001, 48 (4): 526-535.
- 55 Obrador A, Ginard D, Barranco L. Review article: colorectal cancer surveillance in ulcerative colitis - what should we be doing? *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24, Suppl 3: 56-63.
- 56 Eithymiou M, Taylor AC, Kamm MA. Cancer surveillance strategies in ulcerative colitis: the need for modernization. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17 (8): 1800-1813.
- 57 National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE clinical guideline 118: Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. NICE, 2011. 1-116.
- 58 Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2006, 130 (4): 1030-1038.
- 59 Velayos FS, Liu L, Lewis JD, et al. Prevalence of colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis in an integrated health care delivery system. *Gastroenterology*, 2010, 139 (5): 1511-1518.
- 60 Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44 (1): 46-55.
- 61 Delaunoi T, Limburg PJ, Goldberg RM, et al. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4 (3): 335-342.
- 62 Allen PB, Kamm MA, De Cruz P, et al. Dysplastic lesions in ulcerative colitis: changing paradigms. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16 (11): 1978-1983.
- 63 Averboukh F, Ziv Y, Kariv Y, et al. Colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease: a comparison between Crohn's and ulcerative colitis. *Colorectal Dis*, 2011, 13 (11): 1230-1235.
- 64 Ullman T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15 (4): 630-638.

(2011-10-31 收稿)

(未完待续)

# 中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共

## 识意见(一)

作者: [中华医学会消化病学分会](#)

作者单位:

刊名: [胃肠病学](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Gastroenterology](#)

年, 卷(期): 2011, 16(11)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_wcbx201111007.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_wcbx201111007.aspx)